

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marc DERANSART

Né à Avennes-sur-Helpe, le 15 juin 1903.

SUR QUELQUES CAS

DE

CIRRHOSE PIGMENTAIRE

D'ORIGINE SYPHILITIQUE

Président : M. CH. ACHARD, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE CACINE, 15

1927

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marc DERANSART

Né à Avennes-sur-Helpe, le 15 juin 1903.

SUR QUELQUES CAS

DE

CIRRHOSE PIGMENTAIRE

D'ORIGINE SYPHILITIQUE

Président : M. CH. ACHARD, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1927



LE DOYEN. . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	N.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	{ CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	{ DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire.	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN. . . Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CHAMPY. . . . Histologie.
 CHIRAY Pathologie médicale.
 CLERC. . . . Pathologie médicale.
 DEBRÉ Hygiène.
 DUVOIR Médecine légale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FIESSINGER. . . Pathologie médicale.
 GARNIER . . . Pathologie expériment^{le}
 HARVIER. . . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.

MM.

HOVELACQUE . Anatomie.
 I. de JONG . . . Anatomie pathologique
 JOYEUX Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
 LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
 LHERMITTE . Pathologie mentale.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MATHIEU. . . . Pathologie chirurgicale
 METZGER . . . Obstétrique.
 MONDOR. . . . Pathologie chirurgicale,
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 PHILIBERT. . . Bactériologie.
 RICHET Fils. . Physiologie.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VERNE. . . . Histologie.
 VELTER. . . . Ophtalmologie.

III.—AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GOUGEROT . Pathologie médicale.
 GUÉNIOT. . . Obstétrique.

MM.

RETTERER. . Histologie.
 TANON. . . . Pathologie médicale.

IV — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE . Clinique médicale.
LEREBoullet. Clinique médicale in-
fantile.
LE LORIER. . Clinique obstétricale.

MM.

LÉRI Clinique médicale.
LœPER . . . Clinique médicale.
PROUST . . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ . Clinique chirurgicale
MOCQUOT . . Clinique chirurgicale
VILLARET . . Clinique médicale.

V — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	
CHAILLEY-BERT.	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Éducation physique.
	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS.

Stage :

1920-1921. M. le Professeur Vidal, professeur de clinique médicale à l'Hôpital Cochin, membre de l'Institut.

1921. M. le Professeur LEJARS, professeur de clinique chirurgicale de l'Hôpital Saint-Antoine.

M. le Docteur A. BERGÉ, médecin de l'Hôpital Broussais (*in memoriam*).

Externat :

1922. M. le Professeur TEISSIER, professeur de clinique des maladies contagieuses de l'Hôpital Claude Bernard.

1923. M. le Professeur AGRÉGÉ LÉRI, médecin de l'Hôpital Cochin.

M. le Professeur Jean-Louis FAURE, professeur de clinique chirurgicale de l'Hôpital Broca.

1924. M. le Docteur LAFFITE, médecin de l'Hôpital Beaujon.

1925. M. le Professeur LECÈNE, professeur de pathologie externe, chirurgien de l'Hôpital Saint-Louis.

1926. M. le Professeur AGRÉGÉ METZGER, accoucheur de l'Hôpital Tenon.

1926. M. le Docteur HEUYER, médecin de l'Hôpital Broussais.

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. PAISSEAU

Médecin de l'hôpital Tenon.

*Qui m'a inspiré cette thèse et à
l'obligeance de qui je dois les obser-
vations qui y sont contenues.*

Témoignage de gratitude.

SUR QUELQUES CAS
DE
CIRRHOSE PIGMENTAIRE
D'ORIGINE SYPHILITIQUE

INTRODUCTION

Depuis la description qu'en donnèrent, en 1882, à l'occasion de deux observations, Hanot et Chauffard, la cirrhose pigmentaire a été l'objet de nombreux travaux, sous les dénominations variées de cirrhose pigmentaire et de diabète bronzé.

Mais, si d'une part depuis ce moment les observations cliniques se sont multipliées, si d'autre part les auteurs ont réussi à approfondir le mécanisme et la pathogénie de cette affection, il ne semble pas qu'au double point de vue étiologique et pathogénique leurs résultats aient été aussi encourageants. En effet lorsqu'on passe en revue l'histoire des travaux ayant pour objet la cirrhose pigmentaire on est frappé de voir que, contrairement à ce qui se passe le plus généralement dans l'étude des maladies où le médecin part des constatations cliniques à la recherche des lésions anatomiques, dans le cas présent l'étude théorique du métabolisme ferrique

et de l'origine du pigment a pendant longtemps précédé l'apparition des premières observations des cliniciens, et que les problèmes pratiques de pronostic et de thérapeutique étaient le plus souvent fort négligés, dès le début l'affection étant connue comme comportant une évolution fatale à plus ou moins brève échéance.

Cliniquement caractérisée par une trilogie symptomatique : mélanodermie, pigmentation cutanée de type addissonien, cirrhose hépatique de type variable mais plus souvent hypertrophique, et diabète glycosurique à évolution rapide, le diabète bronzé se présente anatomiquement sous la forme d'une cirrhose hépato-pancréatique qui s'accompagne de surcharge pigmentaire (pigmentocre mis en évidence par la réaction au bleu de Prusse), pigmentation qui infiltre surtout le centre du lobule mais qui s'étend souvent aux autres cellules hépatique et se retrouve sur les autres organes glandulaires : rate, pancréas et même sur les différents tissus pulmonaire, cardiaque, cutané et lymphatique. Ces différents éléments cliniques et anatomiques se groupent de manière fort diverse pour former de nombreux types cliniques que l'on rencontre en pratique ; mais deux éléments sont constants et nécessaires : d'une part la *cirrhose* lésion initiale, d'autre part la surcharge pigmentaire hépatique.

HISTORIQUE

Dès 1844 Brocq étudiant la destruction de l'hémoglobine dans les foyers hépatiques signalait à ce sujet la formation de pigments granuleux.

Wirchow et Peels en 1867 mettent en évidence dans les grains la présence du fer par la réaction au *bleu de Prusse*. Mais c'est Quincke qui, la même année, reprenant l'étude du mécanisme et la destruction de l'hémoglobine, décrit deux pigments : la *sidérine* et l'hématoidine de Wirchow. Les travaux de Kusskell portent sur la constitution de cette *sidérine* qu'il croit être un hydrate d'oxyde de fer.

De 1880 et 1895 de nombreuses discussions s'élèvent pour préciser la nature de cette combinaison ; à cette date Auscher et Lapique isolent le pigment ferrugineux dans les viscères et démontrent qu'il s'agit d'un hydrate de sesquioxyde de fer qu'ils nomment la *rubigine*.

Parallèlement certains cliniciens commencent à décrire certains cas de pigmentation cutanée s'accompagnant de syndromes de cirrhose et de diabète.

C'est d'abord Troisier qui en 1871 publie à la Société anatomique un cas typique de ce qu'il nomme *diabète sucré avec pigmentation* ; mais c'est seule-

ment en 1882 que Hanot et Chauffard rapportent plusieurs observations de la même affection qu'ils classent sous le nom de *diabète bronzé*.

A partir de ce moment de nombreuses observations sont rapportées par Letulle, Barth, P. Marie, de Massary, Renou, Jeanselme, Lereboullet. Plus récemment des thèses et des travaux paraissent : Duvernay à Lyon, Louis Laurent, Jean Ollivier s'attachent surtout à rechercher l'origine, la nature et l'évolution du pigment au cours de cette affection.

Mais à mesure que se multiplient les observations, l'unité nosologique de l'affection disparaît peu à peu.

En 1885, Kelsch et Kienner décrivent la cirrhose pigmentaire des paludéens et Letulle (1894) Gilbert (1895) établissent un nouveau syndrome d'hépatite pigmentaire sans diabète.

Depuis, de nombreuses observations sont venues dissocier cette entité morbide supprimant tantôt le diabète, tantôt la pigmentation cutanée, parfois même la cirrhose, si bien qu'on se trouve en face d'une série de faits assez confus qu'essayent d'expliquer de nombreuses théories pathogéniques.

Mais si celles-ci, comme nous le verrons, sont d'une richesse extrême, accumulant les hypothèses et les expériences, il semble que le problème étiologique, et son corollaire la sanction thérapeutique ait rarement préoccupé les auteurs qui paraissent plus souvent refléter l'opinion courante à leur époque que se livrer à des recherches personnelles.

Dès le début l'*alcoolisme* a tenu une large place comme facteur étiologique de la cirrhose pigmentaire, dans l'opinion médicale.

Pour Hanot et Chauffard l'alcool n'est pas encore de façon précise rendu responsable, mais bientôt d'autres auteurs ont relevé dans leurs observations l'*alcoolisme* évident de leurs malades (Letulle, Jean selme, de Massary et Rendu) si bien que fort rapidement l'alcool est devenu dans l'esprit de tous un des facteurs les plus importants et les plus fréquents, pour ne pas dire le seul, des cas de cirrhose pigmentaire commune.

En cela la cirrhose pigmentaire partageait le sort de toute une grande classe de cirrhoses atrophiques et hypertrophiques dont l'origine alcoolique paraissait si solidement établie qu'elle servait à les désigner dans la nosologie.

On sait que depuis quelques années cette notion si solide en apparence de l'origine éthylique et uniquement éthylique de la cirrhose de Laënnec a été fortement battue en brèche à la suite de nombreuses observations (Letulle); cliniquement en effet il est parfois très difficile de faire préciser le degré d'intoxication éthylique, et il semble bien que la gravité d'une cirrhose ne soit pas en rapport avec l'importance de l'absorption éthylique du malade. D'autre part l'expérimentation physiologique n'a jamais permis de réaliser sur l'animal une cirrhose du foie par intoxication alcoolique, semblable à celle qu'on trouve chez l'homme. A la suite des plus récents travaux, le

moins qu'on puisse dire, c'est que l'alcool ne saurait être la cause unique d'une grande quantité d'hépatites. De plus dans le cas particulier de la cirrhose pigmentaire, si l'alcool, agissant par cirrhose hépatique et peut-être aussi, comme le suggère Laurent dans sa thèse par des lésions spléniques qui seraient à l'origine d'une fragilité globulaire spéciale, était capable à lui seul de provoquer cette affection, comment concilier la rareté assez grande dans la pratique de la cirrhose pigmentaire avec l'extrême fréquence de l'intoxication alcoolique.

Enfin si la cirrhose est une des lésions constantes au cours du diabète bronzé, tous les auteurs ne sont pas d'accord, comme nous le verrons, dans leurs études pathogéniques, pour admettre qu'elle soit la lésion initiale.

Pour nous résumer, la double équation cirrhose pigmentaire = modalité particulière des cirrhoses du foie et cirrhose = alcoolisme chronique, paraît pour le moins un peu exagérée et ne pas tenir compte de tous les faits, il semble donc légitime de chercher, de même qu'on l'a fait pour les cirrhoses à forme atrophique, dites de Laënnec, des causes non seulement toxiques mais aussi infectieuses.

Parmi ces dernières il en est une qui, par sa fréquence, son importance, ses possibilités thérapeutiques aurait dû attirer l'attention des cliniciens et expérimentateurs, c'est la syphilis ; jusqu'à ces dernières années, il ne semble pas qu'il s'y soient arrêtés,

préoccupés qu'ils étaient par le côté pathogénique du problème.

Et cependant dans de nombreuses observations, il est possible de retrouver la syphilis mentionnée dans les antécédents des malades : c'est d'abord Jeanselme qui en 1857 présente à la Société médicale une cirrhose pigmentaire chez un individu ayant présenté un chancre induré.

En 1888, Barthes signale la syphilis chez un autre malade comme probable. Depuis, dans de nombreuses observations rapportées par différents auteurs, particulièrement dans celles qui illustrent la thèse récente de J. Ollivier, il est fréquent de voir noter une réaction de Wassermann positive.

Malgré ces faits, — et il est probable qu'ils eussent été bien plus nombreux encore si on avait recherché systématiquement la syphilis chez les porteurs de cirrhose pigmentaire — il faut attendre jusqu'à ces dernières années pour voir envisager la syphilis comme cause possible de ce syndrome.

Il nous a paru intéressant de relever quelques cas, publiés ou inédits qui semblent corroborer cette hypothèse.

L'intérêt, en effet, de cette notion ne saurait échapper. Admettre la possibilité de l'origine spécifique de la cirrhose pigmentaire, c'est en même temps qu'apporter un fait théorique intéressant, envisager dans certains cas un pronostic moins sévère et des possibilités thérapeutiques qui jusque

là semblaient refusées aux malades atteints de diabète bronzé.

Nous essaierons de montrer par l'étude de ces quelques observations qu'il est légitime et nécessaire, pour le praticien, de penser à l'origine syphilitique du diabète bronzé, de le rechercher, et dès qu'elle est soupçonnée, de pratiquer le traitement spécifique, avec l'espoir d'amener comme dans les cas cités une amélioration des symptômes et même une guérison là où autrefois l'issue fatale était la seule évolution à envisager.

LE DIABÈTE BRONZÉ

Le diabète bronzé est une affection de l'adulte (entre 25 et 65 ans) et presque exclusivement de l'adulte masculin (10 0/0 seulement chez la femme).

Début. — Le début en est extrêmement variable. Chacun des signes qui constituent le trépied symptomatologique de l'affection peut être le premier en date :

a) Dans certains cas les malades se présentent comme des hépatiques, présentant un syndrome douloureux plus ou moins violent, soit localisé à l'hypocondre droit et irradiant vers l'épaule droite, soit généralisé à tout l'abdomen, sous forme de douleurs coliques. Parfois des alternatives de diarrhée et de constipation complètent ce tableau intestinal.

b) Dans d'autres cas, c'est au contraire le diabète qui ouvre la scène : c'est chez un adulte sain et vigoureux une asthénie marquée accompagnée d'un amaigrissement progressif : bientôt la soif intense, l'appétit exagéré, puis la polyurie font soupçonner la glycosurie révélatrice.

c) Le début peut enfin être marqué par l'apparition d'une mélanodermie qui précède de plus ou

moins longtemps le syndrome complet et qui reste inexpliqué jusque là.

Il peut être, c'est relativement rare, brusque et le syndrome diabétique est reconnu à l'occasion d'un traumatisme, d'une affection intercurrente ; mais le plus souvent il est insidieux, longtemps annoncé par des troubles digestifs ou vasculaires : diarrhée, pesanteur abdominale, hémorragies nasales, gingivales, nævi-vasculaires, hémorroïdes, par des phénomènes douloureux au niveau de la rate avec signes anémiques discrets, enfin par l'apparition de la pigmentation cutanée avec affaiblissement général. Parfois enfin (Duvernay) on a signalé des cas où les phénomènes initiaux consistaient en troubles de l'appareil respiratoire : bronchite, syndrome grip-pal..., etc.

Quelleque soit la forme de début : hépatique, diabétique, mélanodermique, après une période d'évolution plus ou moins longue, les trois signes cardinaux se trouvent réunis, auxquels s'ajoute bientôt une cachexie particulièrement rapide. C'est alors la

Période d'Etat. — Le symptôme le plus apparent et par conséquent le plus souvent noté comme initial dans les observations, est la *pigmentation cutanée*.

La peau est recouverte d'une teinte grise, uniforme, bistrée, enfumée, plombée, qui peut aller jusqu'à celle du mulâtre et même du nègre, et qui présente un reflet métallique ardoisé.

Uniformément répartie sans taches distinctes elle est spécialement intense au niveau de la face, du cou, du dos des mains, des organes génitaux externes, parfois aussi aux aisselles, aux aînes, au dos des pieds. Dans certains cas elle se montre généralisée à tout le corps et prédomine alors aux sièges précédents, valant aux sujets des surnoms variés : « Zoulou », « Sénégalais », « Nègre », « Mary Blue » (Abbott).

La peau est sèche et écailleuse, le siège des anciennes cicatrices se fait remarquer par une pigmentation spécialement intense :

Le pigment respecte en général les muqueuses, cependant dans certains cas on a pu noter une légère pigmentation siégeant à la face interne de la joue et de la lèvre (Mossé), sur la gencive (Jeanselmé), sur le bord de la langue (Gouget), sur la muqueuse palatine (Lereboullet et Mouzon).

Enfin certains auteurs (Fiessinger et Laurent, Achard et Leblanc) décrivent au niveau de la muqueuse jugale un petit piqueté lenticulaire brun, parfois confluent.

Cette mélanodermie peut rester stationnaire, souvent elle évolue parallèlement à la cirrhose et devient de plus en plus foncée.

Les troubles hépatiques sont, avec la pigmentation qui caractérise l'affection, l'élément le plus important par sa constance, et comme nous le verrons, par sa valeur anatomique et pathogénique.

Ils sont d'abord annoncés par une série de petits

troubles dès le début de la maladie : hémorroïdes, hémorragies, troubles digestifs qui attirent l'attention du clinicien vers le foie.

La palpation montre un foie augmenté de volume, rarement assez pour provoquer une voussure de l'hypocondre droit notable à la vue (Lereboullet et Mouzon) avec immobilité respiratoire, mais toujours manifeste à la percussion : alors que la limite hépatique supérieure est normale, la limite inférieure dépasse le rebord costal, descendant jusqu'à la ligne ombilicale et plus bas, le foie pouvant mesurer jusqu'à 28 centimètres.

Il arrive fréquemment que cette hépatomégalie se limite au lobe droit mais elle peut également frapper le bord gauche. La palpation permet d'accrocher le rebord inférieur du foie arrondi, mais lisse et dur, parfois douloureux.

Le tableau hépatique comporte souvent un corollaire splénique ; il se peut que la rate soit normale, non décelable par la percussion. Mais il n'est pas rare qu'on la trouve augmentée de volume et même parfois assez hypertrophiée pour que les doigts palpant l'hypocondre gauche perçoivent son pôle inférieur et son bord crénelé. Ce syndrome hépatosplénique de cirrhose se complète souvent par quelques troubles abdominaux : météorisme post prandial, d'abord passager, puis s'exagérant, s'accompagnant alors d'un fin réseau de circulation veineuse collatérale sous ombilicale.

Quant au *diabète*, dernier élément du trépied

clinique, il se manifeste par ses signes habituels.

Son apparition est très variable. Exceptionnellement le premier en date et amenant le malade à consulter alors que cirrhose et mélanodermie ne sont pas encore apparentes, il est le plus couramment le dernier venu, parfois très tardivement.

Lereboullet et Mouzon citent un cas où il est survenu quatre ans après le début des accidents. Parfois enfin il n'est pas permanent, il peut disparaître vers la fin de l'évolution, il peut même être très intermittent et disparaître pendant quelques semaines ou quelques mois.

Le diabète est rarement d'une grande intensité mais il se traduit par ses signes classiques.

La polydypsie est accusée, pouvant aller jusqu'à 5 ou 6 litres de liquide journalier. La polyurie est proportionnelle à la quantité de liquide ingéré. Objectivement la sensation de soif s'accompagne de sécheresse de la muqueuse buccale que tapisse un enduit visqueux. La langue est collante, sèche et brunâtre. La polyphagie manque assez souvent, en tous cas de toutes les manifestations la moins accusée. Les urines sont claires, ambrées ; exposées à l'air elles se décomposent rapidement. Leur densité est dans le voisinage de 1030. La glycosurie est le plus souvent aux environs de 50 grammes par litre, mais elle peut atteindre 300 grammes : d'ailleurs assez facilement réductible par le traitement elle peut souvent disparaître pendant quelques semaines et même définitivement vers la fin de l'évolution. L'azoturie est

normale. En général la constante d'Ambard est normale, l'azotémie faible et il n'existe aucun signe d'imperméabilité rénale. A ces signes urinaires peuvent s'ajouter tous les signes secondaires du diabète formant ainsi une série de tableaux cliniques plus ou moins riches : aréflexie rotulienne, impuissance génésique, engourdissement, crampes musculaires douloureuses, céphalée.

L'état général ne tarde pas à être gravement atteint ; l'amaigrissement est rapide et fait place bientôt à une véritable cachexie, avec perte de force, asthénie presque absolue. Le visage émacié, les joues creuses, le regard vague, l'expression de la physionomie abattue et découragée marquent cruellement la fin de ces malades.

Et l'évolution se fait ainsi plus ou moins rapide mais toujours progressive. Chez ce malade amaigri (certain malade de Mossé était arrivé à ne plus peser que 29 kgr.) et asthénique, on voit parfois apparaître une ascite abondante qui contraste péniblement avec l'émaciation du corps ; elle s'accompagne de circulation collatérale sus et sous ombilicale marquée, d'œdèmes des membres inférieurs et nécessite bientôt des ponctions de plus en plus rapprochées.

Les troubles digestifs s'accroissent, des vomissements sont fréquents, l'anorexie remplace la polyphagie, des hémorragies : épistaxis, taches purpuriques se multiplient et au bout d'un laps de temps qui peut varier de six mois à deux ans la terminai-

son se fait dans le coma à moins qu'une complication pulmonaire, souvent de nature tuberculeuse, ne soit venue interrompre plus rapidement cette évolution.

Ce tableau clinique doit être complété, enfin, par quelques renseignements tirés d'un examen de laboratoire indispensable au cours du diabète bronzé : l'étude du sang.

Il existe (Jeanselme, L. Laurent) un certain degré d'*anémie* avec diminution peu considérable de la teneur en hémoglobine et assez souvent une légère leucocytose, mais on peut parfois observer une leucopénie nette. La formule leucocytaire reste d'ailleurs à peu près normale (68 à 70 % de polynucléaires).

Jamais on n'a trouvé, en liberté dans le sang, de pigments ferrugineux.

Récemment de nombreux auteurs ont étudié le sang des cirrhotiques pigmentaires au point de vue de l'hémolyse. Laurent note que le sang peut être doué de propriétés hémolysantes sans qu'il soit possible de déceler la présence d'hémolysine dans le sérum sanguin. D'autre part la résistance globulaire a été étudiée et la fragilité du globule rouge notée assez souvent au cours de ce syndrome ; pour certains à la fragilité décelée au début succède une résistance normale au cours de l'évolution, peut-être sous l'action de l'acidose.

En fait la constatation de ces modifications sanguines n'est pas constante. Il arrive parfois même

(Achard) que le malade ne présente ni anémie ni fragilité globulaire.

Enfin la coagulabilité et la rétractilité du caillot sont normales.

Tel est étudié dans son ensemble le tableau clinique d'un diabète bronzé complet évoluant plus ou moins rapidement mais fatalement vers la mort.

Mais à côté de cette forme pure il existe de nombreuses formes cliniques.

C'est d'abord la cirrhose pigmentaire paludéenne qui se voit chez de vieux paludéens. Deux caractères la séparent de la cirrhose ordinaire : l'apparition fréquente d'un ictère à la période d'état, la possibilité d'évolution chronique, parfois même de guérison.

Plus intéressantes sont à notre point de vue les multiples formes cliniques du diabète bronzé, que l'on a décrites depuis quelque temps et dans lequel le tableau clinique, loin d'être au complet, est amputé d'un ou même de plusieurs éléments. Ces formes frustes, incomplètes présentent un intérêt tout spécial du fait d'abord de leur extrême fréquence opposée à la rareté des formes complètes et ensuite du fait qu'elles permettent dans une certaine mesure de jeter un jour nouveau sur l'origine et le mécanisme de la cirrhose pigmentaire.

L'élément le plus fragile, le moins constant de la trilogie est sans contredit le *diabète* même. Si parfois il peut ouvrir la scène, bien plus souvent il apparaît tardivement, des mois, parfois même des an-

nées après les premiers signes, dans certains cas il manque toujours. C'est Letulle qui en 1894 décrit pour la première fois la cirrhose pigmentaire hypertrophique sans diabète ; dans certains cas les auteurs ont tenté l'épreuve de la glycosurie alimentaire : elle peut atteindre 200 grammes de sucre ou être négative. On trouve d'ailleurs toutes les transitions entre ces cas sans diabète et la cirrhose diabétique, la glycosurie pouvant survenir à tout moment de l'évolution.

La *mélanodermie*, ensuite peut manquer. Diabète et cirrhose sont alors constatés seuls et c'est l'autopsie qui révèle la nature pigmentaire de la cirrhose (Brault et Gaillard).

La *cirrhose* est des 3 éléments le plus constant, celui qui ne manque jamais, du moins anatomiquement : mais elle ne peut ne pas être décelable à l'examen clinique ; en effet s'il est classique de dire que la cirrhose est hépatomégalique, il est des cas point exceptionnels où il s'agit de cirrhose à forme atrophique (type Laënnec) (Duvernay) ; on se trouve en présence alors en présence d'un diabétique avec syndrome mélanodermique inexpliqué.

Enfin, depuis le début des études faites sur la cirrhose pigmentaire nombreuses sont les observations publiées où un seul des éléments est reconnu :

Ce peut être la cirrhose seule, hypertrophique ou atrophique. Dans ce cas c'est le plus souvent le diagnostic de cirrhose tuberculeuse ou alcoolique qui

est porté et c'est l'autopsie qui fait découvrir la pigmentation.

Parfois la mélanodermie seule est constatable sur le vivant parfois fort longtemps (onze ans dans un cas rapporté par Gouget) dont il semble qu'on puisse rapprocher le cas publié en 1922 par Marcel Pinard et dont nous parlerons plus loin.

Enfin il est de nombreux cas où aucun symptôme clinique n'est constaté et où la pigmentation sidérosique des organes est découverte à l'autopsie : les cas de Letulle, Duvernay etc., nous révèlent la possibilité de ces infiltrations pigmentaires latentes.

De cette rapide revue générale, qui tient compte des principaux travaux publiés depuis 1882 sur la cirrhose pigmentaire, il nous semble ressortir que celle-ci se présente comme une entité clinique bien définie, presque aussi tranchée cliniquement qu'elle l'est aux yeux des anatomo-pathologistes.

Il nous paraît qu'il n'est pas absolument nécessaire pour affirmer l'existence d'une cirrhose pigmentaire d'examiner au microscope une coupe de foie chargée de pigments, mais que dans certaines conditions l'existence, et la coexistence surtout de certains symptômes majeurs suffisent devant un malade pour affirmer l'existence d'un diabète bronzé.

L'existence d'une mélanodermie à caractères nets diffusions, absence de tache muqueuse, accompagnant des modifications anatomiques du foie : soit, et c'est le cas le plus fréquent, une hépatomégalie, soit plus rarement une atrophie avec sclérose, petit

foie dur tel qu'on le trouve dans la cirrhose dite de Laënnec, permet de soupçonner une cirrhose pigmentaire en évolution ; puis quand plus tardivement surviennent un ou plusieurs des signes de la série diabétique, on est en mesure alors d'affirmer le diabète bronzé sans qu'il soit nécessaire de vérifier le signe constant et original du diabète bronzé : la pigmentation viscérale. D'ailleurs comme nous l'avons vu cette netteté et cet ensemble de tous les symptômes ne se voit guère qu'à la fin de l'évolution, traduisant une déjà longue évolution sinon clinique au moins anatomique et latente.

PATHOGÉNIE

La première en date des théories est celle que Hanot et Chauffard avaient émise dans leur mémoire initial : ils avaient considéré les lésions de cirrhose pigmentaire comme une conséquence de l'hyperglycémie et apparaissant à la phase terminale de l'affection : sous l'influence combinée de l'hyperglycémie, de la lésion préalable déterminante et des troubles circulatoires dus à l'artérite diabétique, la fonction pigmentaire du foie aurait été troublée : telle aurait été l'origine de la dysgénèse pigmentaire.

Mais nous avons vu que souvent le diabète pouvait manquer, ou du moins apparaître très tardivement et plutôt semble-t-il comme une conséquence de l'affection que comme sa cause initiale. D'autre part la cirrhose pigmentaire est rarement rencontrée au cours des nombreuses autopsies de diabétiques.

Letulle en 1885 fait remarquer que les cellules hépatiques paraissent succomber à l'infiltration pigmentaire ; à mesure que la quantité de pigment s'accroît, le noyau disparaît, le protoplasme s'atrophie et on arrive à penser plutôt à une dégénérescence pigmentaire qu'à une hypergénèse de la cellule hépatique ; il est amené ainsi à rejeter l'hypothèse d'hypergénèse hépatique. Il entrevoit déjà la possi-

bilité d'une origine hématique du pigment, tandis que Rendu et de Massary en 1897 constatent la présence du pigment dans tous les organes glandulaires ainsi que dans la fibre cardiaque : le pigment alors formé par la transformation de l'hémoglobine du sang par les cellules glandulaires, puis abandonné dans le courant lymphatique.

Malgré ces faits nouveaux, de nombreux partisans restent à la théorie hépatogène. Brault, Castaigne, Caussade et Milhit continuent à faire jouer un rôle essentiel à l'altération hépatique : ils font intervenir la notion d'hyperhépatie qui pour eux pourrait expliquer aussi le diabète les pigments ferrugineux sont formés par des cellules hépatiques dont le fonctionnement est exagéré. Letulle et Lereboullet opposent la sidérose du foie normal qui se charge de rubigine aux dépens des produits sanguins altérés à celle du foie en hyperhépathie qui produit de la rubigine aux dépens du sang normal. Expérimentalement même on serait arrivé à déterminer chez les animaux une cirrhose pigmentaire en injectant dans le cholédoque une solution faible de pilocarpine, puis en faisant une injection intrapéritonéale d'une solution ferrugineuse : le foie accumule le fer sous forme de pigment. Si cette accumulation devient trop grande il se produit alors une dissémination à tout l'organisme par la voie lymphatique : après une étape abdominale puis médiastinale le pigment ocre infiltre tout le système lymphatique périphérique. Lorsque le pigment ocre est trop abon-

dant, apparaît alors la transformation en pigment noir.

Quant à la glycosurie elle n'a rien de spécial à la cirrhose pigmentaire. On peut la rencontrer dans toutes les affections hépatiques : c'est un trouble général de la nutrition en rapport avec les lésions du pancréas et des glandes endocrines.

Telle est la théorie hépatogène qui repose sur la constatation histologique de cellules chargés de pigment.

THÉORIE HÉMATOGÈNE.

Déjà en 1884 Zieghl écrivait dans son *Traité d'Anatomie pathologique*, à propos de l'altération des cellules hépatiques : « On ne peut expliquer cette pigmentation (des cellules du foie) que par le fait d'une profonde altération sanguine et par l'impossibilité où se trouve le foie d'éliminer tout ce pigment venu de sang. »

En 1885 Letulle à son tour fait intervenir, nous l'avons vu, l'altération sanguine : ayant constaté des dépôts ferriques dans un grand nombre d'organes et cette généralisation lui semble une objection à la théorie de la formation exclusive du pigment dans le foie. Il concluait qu'il s'agit d'une surcharge pigmentaire des organes non pas venue du foie mais due à la destruction de l'hémoglobine dont le résidu, le pigment hématique, s'accumule dans les organes et les tissus moins aptes à la résistance, le foie surtout.

s'il est déjà le siège d'un processus de cirrhose. Cette altération sanguine serait sous la dépendance de l'hyperglycémie.

En 1889 Kelsch et Kiener étudient la cirrhose pigmentaire au cours du paludisme, maladie par excellence déglobulisante, libératrice d'hémoglobine dans les milieux sanguins. Ils notent l'existence de pigmentation infiltrant les éléments propres de tissus, surtout dans les cellules glandulaires et au niveau du foie : la description qu'ils donnent de l'aspect et de la distribution du pigment ocre est à rapprocher des lésions de la cirrhose pigmentaire. Et lorsque le pigment est peu abondant il disparaît rapidement sans laisser de résidu ferrugineux dans les cellules. Kelsch et Kiener notent l'existence d'une suractivité fonctionnelle du foie destinée sans doute à le débarrasser des déchets globulaires et ce n'est que dans les cas particulièrement graves et prolongés que le tissu hépatique réagit par des troubles nutritifs et inflammatoires.

Gonzalès Hernandez, inspiré par Kiener démontre peu de temps après qu'il y a complète analogie entre le pigment du diabète bronzé et celui que Quincke avait trouvé dans les organes de malades morts d'anémie pernicieuse. Ce pigment reconnaît pour origine une active et incessante destruction globulaire et la transformation, par des réactions inconnues, de l'hémoglobine dissoute en pigment ferrugineux.

Dutournier et avec lui Pierre Marie considèrent

ensuite la cirrhose pigmentaire comme une affection spéciale dont le trouble initial est la destruction sanguine. Avec eux Brault rapproche la cirrhose pigmentaire d'autres affections déglobulisantes s'accompagnant de sidérose viscérale : intoxication par le sulfure de carbone, infection à streptocoque hémolytique, hémoglobinurie paroxystique, tuberculose pulmonaire et viscérale.

Après avoir posé nettement la différence entre le pigment mélanique et le pigment ocre, Brault montre qu'on rencontre ce dernier dans toutes les circonstances où se produisent les destructions sanguines partielles ou générales (anémie pernicieuse, infection, intoxication).

Pour Jeanselme la destruction des hématies dans les capillaires des parenchymes paraissait le premier processus morbide ; Papillon précise en disant que pour les pigments dérivant de l'hémoglobine, unique substance chromogène de l'organisme, leur présence au cours du diabète bronzé, soit au niveau des capillaires, soit dans le courant sanguin, ne peut s'interpréter que comme le résultat d'une hémolyse intravasculaire.

Puis on a rapproché le processus de la cirrhose pigmentaire de celui d'hémoglobinurie paroxystique : dans ce dernier cas la destruction se produisant de manière brutale et considérable aboutissait immédiatement à l'élimination de l'hémoglobine, tandis que dans le syndrome pigmentaire la destruction s'effectue plus lentement.

Duvernay en 1905 reprend la question et prétend que la cellule hépatique est toujours malade la première. Il admet à l'origine de l'hémosidérose une mise en liberté d'hémoglobine qui peut d'ailleurs être minime, due à une cause intercurrente qu'on retrouve souvent, grippe, affection pulmonaire ou intestinale, etc...

Si l'hémolyse est minime, le foie fonctionne et fait les frais ; il en résulte une hypertrophie passagère qui passe inaperçue ; si la quantité est un peu plus forte mais de manière constante il y a accumulation ferrique dans tous les organes : la cellule hépatique est insuffisante à s'en débarrasser seule et d'autres organes essayeront d'éliminer l'hémoglobine : organes lymphoïdes et glandulaires : ils dédoubleront l'hémoglobine en pigment ferrugineux qui restera inclus et en mélanine qui ira infiltrer tout l'organisme en noircissant par oxydation.

Mais la présence de pigment dans la cellule hépatique aggrave la lésion primitive, exacte le tissu scléreux, réagit sur la circulation générale et augmente la destruction globulaire tendant ainsi à établir un véritable cercle vicieux. Le même processus se développe dans le pancréas entraînant le développement de la sclérose qui sera à l'origine du diabète.

En résumé : le foie est normal : la sidérose reste un fait anatomo pathologique ; la cellule hépatique est lésée primitivement et d'une façon prolongée, les glandes et les cellules cèdent à leur tour et devien-

nent insuffisants : la sidérose se traduit alors par des manifestations cliniques qui peuvent se grouper en syndromes plus ou moins complets.

Chaslier en 1913 conclut que le groupe des cirrhoses pigmentaires ne doit pas être séparé des autres états pathologiques avec pigmentation ferrugineuse des organes. Le fer pigmentaire est ici comme dans ces affections le résultat d'une hémolyse.

En résumé, pour ces auteurs, le fait déterminant devient l'hémolyse lente et prolongée, la lésion hépatique est le fait primitif mais n'agit que mécaniquement en ralentissant l'élimination du pigment ferrique.

L'étude des ictères hémolytiques a permis depuis de faire un nouveau progrès dans la connaissance des rapports qui pouvaient exister les cirrhoses pigmentaires et l'hémolyse.

D'une part les observations de certains auteurs : Vaquez, Ettinger, Brulé, Widal, Roger, Chaslier et Nové-Josserand avaient noté l'existence de sidérose viscérale à l'autopsie de malades morts d'ictère hémolytique, et dans toutes ces autopsies les lésions mises en évidence semblent bien n'être que des conséquences de processus hémolytique.

D'autre part l'étude de l'ictère hémolytique acquis, une fois mise au point par les travaux de Brulé, on commence à étudier l'hémolyse dans les cirrhoses pigmentaires. C'est d'abord May qui l'étudie chez un malade : la résistance globulaire était légèrement diminuée ; puis Chaslier et Nové-Josse-

rand, Widal, Lereboullet et Mouzon publient des observations dans lesquelles on note une diminution nette de la résistance globulaire. Mais c'est Laurent qui, dans sa thèse, entreprend le premier une étude détaillée et logique de la question.

Il note d'abord la fréquence d'une diminution de la résistance globulaire au cours de la cirrhose pigmentaire, mais cette diminution est inconstante et la cause ne peut en être mise en évidence *in vitro*. Salin dans sa thèse, montre en effet que certains tissus, foie et rate peuvent être doués de propriétés hémolysantes sans qu'il en soit possible de déceler la présence d'hémoglobine dans le sérum sanguin.

D'autre part l'absence de fragilité globulaire dans certains cas ne permet pas de conclure à une absence de destruction sanguine (Jeanselme et Papillon 1897) le processus de cirrhose pigmentaire étant chronique, la destruction globulaire peut ne se faire que très lentement, et Brulé conclut dans sa thèse qu'il est impossible de conclure exactement de la fragilité des hématies *in vitro* à leur fragilité dans l'organisme.

Il semble bien en effet que, au cours du diabète bronzé, la fragilité globulaire est souvent légère et surtout variable d'un jour à l'autre. Il n'en reste pas moins qu'elle doit être considérée comme la cause de la surcharge pigmentaire viscérale.

Quel est le lieu de cette hémolyse ?

De nombreux auteurs avec Gilbert, Chabrol et

Bénard admettent un rôle prépondérant joué par la rate. D'une part, elle serait le lieu et l'organe de la destruction globulaire (Florentin) et le rôle des ganglions lymphatiques et de la moëlle osseuse ne serait qu'accessoire. D'autre part, la destruction sanguine ne se ferait peut-être pas seulement au niveau de la rate, mais en tout cas sous l'influence d'une hémolysine splénique.

Mais MM. Widal, Abrami et Brulé ont rejeté l'idée du rôle prédominant de la rate en étudiant l'hémolyse consécutive aux injections de toluyène-dionine : cet organe ne jouerait qu'un rôle secondaire en activant *in situ* la destruction des hématies fragilisées et altérées déjà dans le sang circulant ; ces vues s'accordent assez bien avec les faits anatomiques de la cirrhose pigmentaire dans laquelle le pigment ferrugineux se rencontre dans des tissus très différents : lymphoïde, glandulaire, muscle cardiaque.

En fait, la cause exacte de la destruction globulaire n'a pas encore été déterminée d'une façon précise : la cirrhose pigmentaire rentrerait, pour Laurent, comme un cas particulier dans la série des processus hémolytiques dont l'étiologie n'est souvent pas possible à préciser.

Un premier fait semble acquis : c'est que la mise en liberté d'hémoglobine dans l'organisme est la condition nécessaire à la surcharge viscérale du pigment ferrugineux. Mais cette condition n'est pas suffisante ; il semble bien qu'il faille en adjoindre

une autre non moins indispensable : l'altération hépatique et ici nous rejoignons la conception des auteurs partisans de la théorie hépatogène : hypergenèse et dysgenèse pigmentaire, hépatite de Hanot et Chauffard.

Mais tandis que pour certains partisans de l'hyper-hépatie, le pigment ferrugineux serait formé par des cellules hépatiques dont le fonctionnement est exagéré, il semble qu'en réalité il s'agisse d'une incapacité du foie à transformer complètement le fer provenant de l'hémolyse, l'hémoglobine mise en liberté en quantité exagérée par une destruction globulaire incessante et prolongée ne peut être complètement transformée en produit biliaire et la cellule hépatique incapable d'éliminer le produit de déchet d'hémoglobine à l'état d'oxyde de fer, subit l'infiltration sidérosique.

Pour certains enfin les deux processus seraient en cause : l'encombrement du foie se ferait autant d'une manière active par hyperfonctionnement cellulaire que d'une manière passive par insuffisance d'élimination.

Le foie surchargé de pigment non éliminé, ceux-ci vont se porter dans les parenchymes glandulaires : pancréas, surrénales, glandes sudoripares. A ce niveau la mélanine, produit de transformation du pigment ocre, oxydé au niveau de la couche basale de l'épiderme donne lieu alors à la pigmentation cutanée : la mélanodermie.

Reste à préciser la valeur et la pathogénie du

diabète au cours de l'évolution de la cirrhose pigmentaire.

Au début le diabète apparaissait comme l'élément le plus important, actuellement il semble bien être descendu au rôle d'épisode au cours de la maladie et même assez souvent d'épisode terminal.

Hanot et Chauffard dans leurs premières publications paraissaient le considérer comme relevant d'une altération primitive du foie. En 1900, Gilbert, Castaigne et Lereboullet font jouer un rôle important aux troubles de la fonction hépatique.

Mais depuis 1895 Dutournier avait noté les caractères qui rapprochaient le diabète d'un diabète pancréatique : même début brusque, même amaigrissement très précoce, même évolution rapidement fatale et dans les observations publiées, on notait une double altération pancréatique de sclérose et de surcharge pigmentaire.

En 1905 Margait, Kalbe en 1912, Bouchut et Volnat en 1913 insiste sur l'origine pancréatique du diabète bronzé.

Ils montrent en s'appuyant sur les travaux de Lépine et de Parmentier-Chabrol que les lésions pancréatiques sont toujours plus importantes et constantes que les lésions hépatiques (1).

1. Dans notre observation II vue plus loin : la présence de phénomènes douloureux abdominaux et surtout d'une diarrhée incoercible (jusqu'à 30 selles par jour) améliorée seulement par les extraits pancréatiques, plaide fortement en faveur d'une altération grave du parenchyme pancréatique qui semble bien à l'origine des signes de diabète.

Cependant il existe des cas indubitables de diabète grave sans lésion pancréatique histologiquement contrôlable : ce sont des cas où diverses fonctions glandulaires peuvent être troublées à rapprocher des faits constatés plus tard par Claude et Sourdel au cours d'hémosidérose viscérale : troubles importants du côté des glandes à sécrétion interne.

Lereboullet et Mouzon en 1924 insistent sur ce fait que le diabète est d'apparition tardive, d'évolution rapide semblant traduire plus une dégénérescence qu'une hyperactivité.

En résumé deux faits semblent acquis : d'une part la fréquence des lésions de sclérose et de surcharge pigmentaire du pancréas qui permettrait d'expliquer la plupart des cas de diabète bronzé, les autres étant dus probablement à des troubles pleuro-glandulaires associés dus à l'hémosidérose viscérale.

Si nous cherchons à résumer les données pathogéniques auxquelles aboutissent les travaux les plus récents sur la cirrhose pigmentaire nous trouvons à l'origine :

1° Un processus d'hémolyse de cause la plus souvent inconnue, hémolyse qui est l'origine nécessaire mais non pas suffisante de l'affection, c'est elle qui, par désintégration plus ou moins importante de l'hémoglobine, le plus souvent de façon lente et continue, explique la formation au niveau du foie de pigments ferrugineux ;

2° Une altération du parenchyme hépatique, cause adjuvante et indispensable qui, mettant le foie dans

l'impossibilité d'éliminer normalement le pigment élaboré, est à l'origine de la sidérose viscérale, dont la sidérose et la sclérose pancréatique et des autres glandes endocrines, facteurs de l'élément diabète, ne seraient qu'un cas particulier.

Jusqu'ici on a fait jouer un rôle prépondérant aux causes toxiques qui pouvaient être à la fois à l'origine de l'hémolyse des altérations hépatiques et parmi ces causes toxiques : l'alcool tenait la première place. Sans lui dénier un rôle important et même capital, il semble qu'on puisse légitimement en attribuer un assez considérable dans bien des cas à une cause infectieuse : la syphilis. Elle aussi est un facteur fréquent et important, on le sait maintenant, d'hémolyse et de sclérose hépatique, et sans vouloir entrer dans des discussions pathogéniques étrangères au sujet, on peut cependant admettre que la théorie d'un rôle joué par le tréponème dans l'étiologie de bien des cas de cirrhose pigmentaire ne se heurte à aucune des théories récentes sur la pathogénie de cette affection.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Publiée par MM. Lévy et Jauzion à la Société Médicale
des Hôpitaux de Paris, en novembre 1925.)

Auguste A..., garde républicain, âgé de 40 ans.

Passé pathologique peu chargé : 1 typhoïde à 18 ans ;
1 accès fébrile unique jugulé par une seule injection quini-
nique au Tonkin en 1908 ; 1 entérite banale non dysenté-
riforme en 1912, mais aucune rechute depuis.

En 1915, A..., reçoit un éclat d'obus dans le poumon droit
à la hauteur du hile : le projectile est encore bien toléré.

Alcoolisme formellement nié, caféisme certain (1 litre
à 1 l. 500 de café par jour).

La syphilis n'est pas avouée, le sujet est marié, sans
enfant, sa femme n'a présenté ni accident, ni fausse couche.

L'affection actuelle paraît débiter brusquement le
16 janvier 1923. Dans la rue se déclarent tout à coup de
violentes douleurs dans le membre inférieur droit. Depuis
trois ou quatre mois le teint du malade se bronzait et sa
femme en avait remarqué la veille la couleur plus foncée
qu'auparavant.

Le 18 janvier le garde est envoyé au Val-de-Grâce pour :
sciatique droite, glycosurie et mélanodermie.

1° Le médecin qui l'examine alors constate une attitude

hanchée à gauche et des douleurs provoquées par la palpation profonde de la face postéro-externe de la cuisse droite et au niveau du genou droit. Hypoesthésie de la face interne de la jambe droite. Pas de points de Valleix, signes de Lasègue positifs. Les réflexes achilléens sont normaux, le rotulien seul est aboli, pas d'Argyll, pas de Romberg, pas de tremblement de la langue.

La *mélanodermie* générale, très accentuée est plus spéciale au niveau des organes génitaux et ne s'accompagne pas de surcharge pigmentaire des muqueuses. Le foie ne présente qu'un léger débord de un travers de doigt sous les fausses côtes.

Les urines présentent une *glycosurie* de 1 gr. 50 par litre pour une diurèse de 2 l. 700 à l'entrée, elle sera négative par la suite à deux reprises :

Le 27 février et le 27 avril, on ne trouve ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires. Le sujet rapporte que lors des deux maladies antérieures et de sa blessure on a trouvé du sucre dans ses urines.

Le 19 janvier, le Wassermann est fortement positif au même titre que le Hecht et le Jacobstahl. Le malade refuse la ponction lombaire.

Le diagnostic de sciatique funiculaire est dès l'abord posé ; l'origine syphilitique en paraît d'autant plus probable que, pressé de questions, le patient dit avoir souffert légèrement quelques trois années déjà avant le paroxysme douloureux récent.

Le syndrome fruste de diabète bronzé concomittant n'est admis que sous réserve d'une évolution confirmant cette hypothèse.

En trois mois le malade reçoit neuf injections de novar : 5 gr. 85 de 914 et 12 ampoules d'hydroxyde de Bismuth.

Le neuvième mois, à l'issue de l'hospitalisation le Wassermann est faiblement positif mais Hecht et Jacobstahl n'ont pas varié.

Jusqu'en novembre le malade reçoit encore 12 injections de cyanure et 12 gr. 90 de 914 en deux séries.

Le 19 décembre, le Wassermann et les autres réactions sont négatives. Les réflexes rotuliens normaux ; douleurs et gêne de la marche ont considérablement diminué ; la mélanodermie a presque complètement disparu.

Jusqu'au début de mai 1924 le traitement se poursuit à la faveur de 10 injections d'iodo-bismuthate et 5 gr. 85 de novar. En juin le Wassermann est négatif.

Deuxième mois en fin juillet après trois mois de suspension de toute thérapeutique le malade accuse brusquement une asthénie extrême, des douleurs lombaires diffuses sans irradiations dans les membres inférieurs, ni gêne à la marche. Survient un amaigrissement rapide qui fait passer le malade en un trimestre de 81 à 68 kilogrammes. Son teint s'est fortement bronzé dans la quinzaine précédente. Pourtant le 29 juillet le Wassermann est encore négatif ainsi, d'ailleurs que la recherche d'hématozoaires.

Le 12 août le malade est hospitalisé est soumis à un examen clinique complet.

A l'examen, le foie est gros, débordant de trois travers de doigt, de consistance ferme. Sa surface est lisse.

A la radiographie on note *debout* que le lobe gauche dépasse la colonne de deux travers de doigt. L'angle inférieur descend au-dessous de la crête iliaque droite. La cou-

pole diaphragmatique est régulière. Le sinus-costal diaphragmatique se déplisse bien. L'opacité hépatique est homogène, la vésicule non visible. On note une légère sensibilité de la région vésiculaire.

Couché, l'angle inférieur apparaît aigu, descendant à un travers de doigt seulement au-dessus de la crête iliaque, le lobe gauche est augmenté de volumé.

La rate n'est pas perceptible.

Les fonctions gastriques sont satisfaisantes. L'abdomen est souple dépressible, il n'y a pas d'ascite ; il existe une circulation collatérale à peine ébauchée.

Le malade accuse parfois des crises diarrhéiques avec de violentes douleurs abdominales sans ténésme. Dans les selles : ni amibes, ni parasites. Les résidus de digestion sont normaux.

La *mélanodermie* est extrêmement marquée, mais n'affecte toujours pas les muqueuses, elle est également répartie sauf au niveau des parties génitales, des aisselles et du cou. Partout ailleurs c'est une nappe pigmentaire continue sans taches, sans zone leucodermique. Le signe de la ligne blanche existe.

La résistance globulaire est normale ; l'hémolyse nulle à 4,5 est partielle à 3,5, totale à 3, pas d'hématies granuleuses. La tension artérielle est de 12,8 au Vaquez-Laubry.

De la sciatique antérieure demeurent des douleurs lombaires intenses mais non irradiées. Le réflexe patellaire droit est à peine obtenu, le gauche légèrement diminué.

Le sujet manifeste une grande irritabilité de caractère sans déficit de la parole ni de l'idéation.

Il convient d'insister particulièrement sur certains signes

fonctionnels ou objectifs que nous devons détacher du tableau clinique :

Polyphagie marquée.

Polydypsie marquée. Trois à 4 litres de liquide par jour. Le malade se lève souvent la nuit pour boire.

Polyurie inconstante. La diurèse atteint souvent 3 litres, parfois seulement 1.700 ou 1.800 centimètres cubes.

Il en est de même pour la glycosurie pour laquelle nous relevons des taux variables mais toujours faibles. Le plus élevé est de 1 gr. 30 par vingt-quatre heures et coïncide avec une glycémie normale 1 gr. 20 pour le sang total. Il n'existe de même ni hyperazotémie, ni hypercholesterinémie. Le coefficient de Maillard est égal à 0 gr. 04. L'épreuve de la glycosurie alimentaire est négative au même titre que dans le sang la recherche des corps acétonémiques. Mais l'on constate par contre à 2 reprises de faibles albuminuries de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par 24 heures.

Sous l'influence de médications symptomatiques telles que le salicylate associé au benzoate de soude, sous l'action de 2 cures anti-syphilitiques au néosalvarsan et à l'iodo-bismuthate de quinine, une amélioration rapide se produit qui rend au malade 3 kilogrammes et des forces.

La mélanodermie régresse au fur et à mesure que se poursuit le traitement. La séro-réaction légèrement positive au début de septembre, très faiblement positive en novembre devient totalement négative le 16 janvier. L'analyse des urines pratiquée à cette date ne nous fournit aussi que des chiffres normaux et montre un coefficient de Maillard égal à 0 gr. 06.

Nous revoyons le malade en fin janvier 1925 : alors qu'une

bronchite banale nous le ramène. Il se plaint en outre d'une douleur positive à la base de l'hémithorax droit. Mais l'observation clinique et la radiologie ne font que confirmer les précédents examens et la conclusion s'impose d'une cirrhose hypertrophique au début.

Les crises de diarrhées persistent de trois à quatre jours, elles s'accompagnent même de vomissements et d'émission de selles glaireuses où nul parasite n'est décelé.

Par contre la mélanodermie est de moins en moins marquée et pour mieux dire difficile à retrouver. L'asthénie régresse à son tour. Polyphagie, polydypsie, polyurie ont à peu près disparu. Les urines ne renferment pas d'éléments anormaux, exception faite le 5 février de 18 centigrammes d'albumine par vingt-quatre heures.

Deux cures, l'une de cyanure de mercure, l'autre à iodo-bismuthate permettent alors à cet homme devenu valide de vaquer, après réforme, aux occupations d'employé d'usine. Depuis la fin mars, il a, malgré nos conseils cessé tout traitement.

Le 23 octobre 1925, après des recherches difficileuses, nous retrouvons notre malade, il est parfaitement actif bien que de caractère très irritable, mais il a maigri de 6 kilogrammes, il accuse encore des douleurs lombaires.

L'examen clinique nous le montre dans le même état que lors de sa dernière visite : son foie n'a pas augmenté de volume, les réflexes rotuliens sont inégalement diminués. La tension artérielle est de 18-12. Le pouls à 80, le réflexe oculo-cardiaque, normal, n'entraîne qu'une diminution de 4 pulsations à la minute, pendant les quarante-cinq secondes consécutives au début de l'exploration. Ce qu'il convient de

signaler avec insistance c'est la *disparition de toute pigmentation cutanée*.

Par contre la numération globulaire révèle 3.200.000 hématies et 7.000 globules blancs : la formule leucocytaire indique pour 100 éléments, 67 polynucléaires ventrophiles, 5 éosinophiles, 26 lympho et 2 mononucléaires, il n'y a pas d'hématies nucléées.

La valeur globulaire est de 1,28 ; le taux de l'hémoglobine de 80 % ; la résistance globulaire est sensiblement normale puisque l'hémolyse débute à 4 et se complète à 3.

Dans le sang l'analyse chimique nous fixe par litre 0,31 d'urée, 0,41 d'acide urique, 1,50 de cholestérine, 1,10 de sucre total dont 0,10 de sucre protéique.

Dans les urines, dont le volume est de 2 l. 576 par 244, l'excrétion ciréique quotidienne atteint 33 gr. 84 ce qui porte à 0,055 la constante d'Ambard. Il n'existe ni glycosurie, ni albuminurie. Le coefficient de Maillard est égal à 0,09.

La séro-réaction est négative à tous les antigènes le 27 octobre. Soulignons d'une part la disparition de la mélanodermie et la négativité de Wassermann.

D'autre part l'hypoglobulie, la valeur globulaire augmente. A part l'algie sciatique les symptômes fonctionnels sont d'ailleurs nuls.

Admonesté le patient doit reprendre sous peu la cure interrompue dont il reconnaît les bienfaits.

OBSERVATION II

(Observation du service du Dr Paiseau, hôpital Tenon)

Recueillie par M. Hanburger, interne du service.

Mme M..., âgée de 35 ans.

Cette malade entre dans le service le 15 octobre 1924 pour un syndrome caractérisé par de l'asthénie avec amaigrissement ; pigmentation des téguments.

Elle présente un passé pathologique chargé sur lequel il semble utile d'insister.

Antécédents. — Une fausse couche (provoquée), en 1910. En 1912 la malade a contracté la syphilis : un accident primaire (chancre anal) suivi rapidement par l'éclosion d'accidents cutanéomuqueux de la région vulvo-périnéale. Malgré l'existence de lésions muqueuses de la bouche, associées, elle ne se fit pas soigner.

En 1916 débute une dysphonie, due sans doute à la laryngite qui subsiste encore à l'entrée. A noter, enfin, vers 1921, une diplopie avec strabisme, passagère, qui fait pratiquer à cette époque une série d'injections intraveineuses de cyanure de mercure.

Début. — Le début des manifestations qui amènent la malade à l'hôpital remonte à 1918. A cette date elle se plaint déjà d'un amaigrissement rapide avec asthénie, bientôt suivis d'une pigmentation au niveau de la face et des mains.

En 1921 la malade fait un épisode pulmonaire aigu, qualifié de : congestion pulmonaire, assez sérieux pour aggraver nettement son état, il fut suivi d'un accident semblable en

décembre 1923. A la même date elle se plaignait de douleurs articulaires.

Depuis quelques mois un nouveau signe est apparu : une douleur dans l'hypocondre droit, continue, assez vive et irradiant vers l'épaule droite.

L'état général décline rapidement, l'amaigrissement est progressif et résiste à tout traitement, la pigmentation s'accuse et s'étend.

Dès le mois d'août 1924 polydypsie et polypurie s'installent, pour ne plus cesser jusqu'à l'entrée. Jamais la glycosurie n'avait été recherchée.

Examen à l'entrée, le 15 octobre 1924. — On est, dès l'abord, frappé par l'état d'amaigrissement, et même de cachexie, que présente cette malade. Elle pèse alors 41 kilogrammes.

La pigmentation est diffuse, occupant toute la surface cutanée, mais la teinte est plus foncée en certains points : face dorsale des mains et des avant-bras ; face, cou, face interne des cuisses elle est d'une manière générale plus accusée au niveau des membres inférieurs. Une teinte grisâtre, plombée, forme le fond de cette pigmentation sur lequel se dessinent quelques taches au niveau du dos des mains. On ne note aucune pigmentation des muqueuses.

L'abdomen est un peu ballonné, sans circulation veineuse collatérale. Le foie est volumineux : sa limite supérieure est élevée, tandis que sa limite inférieure est très abaissée (atteignant l'ombilic sur la ligne médiane. Le bord inférieur est dur, tranchant, on y perçoit une encoche nette entre les deux lobes droit et gauche. La surface de l'organe est très légèrement irrégulière, la palpation en est indolore. La mobilité aux mouvements respiratoires est conservée.

La rate est perceptible à la percussion, son volume paraît légèrement augmenté.

On ne trouve aucun signe d'ascite. Assez fréquemment la malade souffre de diarrhée.

L'auscultation du cœur ne décèle aucun bruit surajouté. Le poulx bat à 100 régulièrement. La tension artérielle est 20-9 au Pachon.

La malade tousse et sa toux ramène une légère expectoration dans laquelle l'examen ne révèle d'ailleurs aucun bacille de Koch. Malgré cela, l'examen des plèvres et du poumon est absolument négatif.

Les réflexes tendineux et cutanés ne sont pas modifiés. Mais il existe un signe d'Argyll-Robertson net.

A noter enfin une leucoplasie commissurale de la bouche.

La diurèse, étudiée à l'entrée et au cours des premiers jours de l'hospitalisation, varie entre 1.500 et 3.000 centimètres ? On ne trouve ni albuminurie, ni acétonurie. Mais la *glycosurie* est manifeste : le dosage révèle, 56 grammes par litre, 112 grammes par 24 heures. La recherche de la glycémie montre 7 gr. 20 par litre.

On pratique chez cette malade plusieurs examens spéciaux.

Numération globulaire.

2.840.000 globules rouges.

10.200 globules blancs.

Formule leucocytaire.

Polynucléaires. 65 %

Mononucléaires 5 %

Lymphocytes 30 %

Pas d'éosinophile.

Hémoglobine : 70 %.

Temps de coagulation : 10 minutes avec caillot normal.

La recherche de la *résistance globulaire* fut pratiquée par les 2 méthodes.

1^o sur le sang total : 0,42.

2^o sur les hématies déplasmatisées : 0,34.

La recherche des *hémolysines* pratiquée le 23 octobre 1924 montre leur absence.

Urée sanguine , 0 gr. 52 %.

Dosage de la *cholestérine* 1 gr. 86.

Enfin la réaction de *Bordet-Wassermann* est *positive*.

Evolution. — Dès l'entrée on institue un traitement anti-syphilitique: une série de cyanure de mercure intraveineux; puis le 23 octobre on commence une série de novarsenobenzol (la première piqûre de 0 gr. 15 est parfaitement tolérée).

Le 27 octobre la malade note elle-même une amélioration; la soif qui la tourmentait s'atténue. La courbe de la diurèse oscille entre 1 litre 500 et 4 litres. La glycosurie, recherchée le 28, est toujours de 125 grammes par jour. L'état général ne se modifie pas; l'amaigrissement continue: le 15 novembre le poids est de 39 kilos.

Pour lutter contre l'asthénie persistante on pratique des injections d'adrénaline.

Le 18 novembre on commence un traitement par l'insuline : 15 unités quotidiennes pendant quatre jours, puis 3 unités pendant quatre jours, arrêt de cinq jours, injection quotidienne de 45 unités.

Le traitement à l'arsenobenzol, continué parallèlement, est bien toléré, on injecte 0,75.

Le 20 novembre la glycosurie est encore de 55 grammes par litre, elle tombe à 43 grammes le 27 novembre.

L'état général commence alors à s'améliorer, les forces musculaires réapparaissent et le poids remonte de 1 kg. 300 en dix jours.

Se fiant à cette amélioration la malade sort de l'hôpital, mais elle rentre le 9 décembre, alarmée par l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs qui gagnent la paroi abdominale et remontent jusqu'à la région lombaire. La diarrhée que présentait la malade avant sa première entrée, s'est aggravée: Il existe jusqu'à 30 selles par jour qui s'accompagnent de douleurs abdominales violentes.

L'aggravation des symptômes se manifeste en outre par la pigmentation plus accusée, mais par contre les signes de diabète restent peu intenses: polydypsie moins vive, diurèse à 2 litres et moins, enfin la glycosurie est tombée à 36 grammes par litre.

On reprend à la fois le traitement par l'insuline et le novar, interrompu par la sortie de la malade.

Les œdèmes tendent à disparaître sous l'influence du traitement et du repos au lit.

Brusquement, le 27 décembre, la malade présente de la dyspnée avec abattement et asthénie, et un état subfébrile: l'examen montre un foyer subural à la base gauche avec râles sous-crépitaants. Les œdèmes réapparaissent, on note un peu d'ascite. La diarrhée qui avait presque complètement disparu reprend à nouveau mais de façon intermittente.

Le 1^{er} janvier 1925 un deuxième foyer s'allume à la base droite, avec souffle tubaire caractéristique; il détermine

une dyspnée vive et un abattement profond. Vers le 8 janvier une amélioration se produit, mais on soupçonne un épanchement pleural à la base droite dont on la soulage par la ponction qui évacue 1.300 centimètres cubes de liquide sérofibrineux : avec lymphocytes, hématies et quelques rares polynucléaires.

Le 14 janvier les signes pleuro-pulmonaires ont presque disparu, les forces reviennent, les œdèmes régressent, il subsiste encore quelques crises diarrhéiques avec selles hypercolorées.

Pendant tout cet épisode pulmonaire aigu fébrile on a doublé les doses d'insuline, et continué le traitement antisyphilitique (une série de quino-bismuth).

Le 15 janvier, il n'y a plus trace de sucre dans les urines.

A la fin du mois il n'y a plus d'œdème, ni d'ascite, la polyurie et la polydypsie ont fortement diminué, mais le volume du foie n'a pas changé, au début de février, la malade sort de l'hôpital considérablement améliorée :

Plus de signe de diabète.

Plus d'œdème.

Aucun phénomène respiratoire.

La T. A. est à 13/8 au Pachon.

Elle reprend sa vie habituelle et ses occupations de ménagère, elle revient chaque semaine pour continuer le traitement antisyphilitique.

Le 25 mars 1925 la glycosurie réapparaît sans autre signe clinique, la malade rentre de nouveau :

Nouvelle série de novar. On institue un traitement par l'*endopancrine* pendant un mois aux doses de 40 ou 60 unités, finalement on revient à 45 unités le 24 avril, pendant

quelques jours il était apparu une faible réaction de Gehhardt.

La malade reprend du poids (44 kgr.) elle suit avec une pigmentation cutanée beaucoup moins intense que durant les mois précédents.

Elle reprend sa vie ordinaire et son activité. Elle suit un régime alimentaire antidiabétique.

En 1925 elle consulte : la glycosurie a disparu, l'abdomen est plat, légèrement excavé, le foie a diminué nettement de volume.

L'auscultation révèle pour la première fois un bruit de galop dont la tension est tombée à 12-8 au Pachon.

Depuis lors et jusqu'en juillet 1925 nous revoyons la malade qui, chaque fois, présente un état général satisfaisant, l'amélioration persiste.

A partir de cette date la malade cesse de consulter ; elle est seulement venue un an après (juillet 1926) ; cependant toute cette année, elle a interrompu tout traitement. Elle a présenté depuis six semaines environ un état de bronchite avec fièvre persistante et signe d'auscultation de tuberculose pulmonaire évolutive.

Elle rentre à l'hôpital Tenon où l'on note pigmentation à peine perceptible, pas de glycosurie, le foie est encore volumineux et dur mais ne semble pas avoir augmenté sur le dernier examen de l'année précédente.

Il ne semble plus y avoir eu reprise manifeste d'accident de diabète bronzé mais la malade succombe rapidement par tuberculose à évolution subaiguë (août 1926).

OBSERVATION III

(Observation du service du Dr Paiseau, hôpital Tenon.)

Ch..., employé des postes, 45 ans.

Le malade entre d'urgence le 2 mai 1927 pour une hématomèse violente. Depuis quelques jours il se plaignait de douleurs dans le bras et l'épaule droite et avait présenté plusieurs épistaxis assez abondantes.

Il se dit malade depuis longtemps déjà. Il ne fait aucune difficulté pour avouer des habitudes d'intempérance et depuis plusieurs années il se plaignait de cauchemars fréquents et pénibles et de pituites matinales.

Depuis 3 ans il présentait des hémorragies, surtout sous forme d'épistaxis, une ou deux fois d'hématomèse. Souvent aussi il digérait mal, était sans appétit pendant plusieurs jours, avait des nausées.

Il est difficile de lui faire préciser des renseignements au sujet d'une syphilis possible ; d'après lui, il est probable, cependant, qu'il en ait eu une, mais il n'a jamais subi aucun traitement, aucune épreuve de laboratoire ne fut faite avant son entrée.

C'est, il y a un an environ, que la pigmentation qu'il présente est apparue, d'abord peu marquée, limitée à la face, puis s'étendant et s'accroissant progressivement sans s'accompagner, semble-il, de signes fonctionnels bien caractérisés, autre que ceux que nous avons décrit : troubles digestifs, hémorragies fréquentes.

Le 29 avril, trois jours avant son entrée, le malade dit être tombé brusquement dans le coma, alors que son état général et fonctionnel ne semblait pas particulièrement modifié. Il

est vu par un médecin en ville qui pratique les examens classiques : glycosurie, acétonurie, qui donnent un résultat négatif, la glycémie n'a jamais été recherchée. Malgré cela le médecin pratique plusieurs injections d'insuline, qui sortent le malade du coma.

Le 2 mai, jour de son entrée à l'hôpital Tenon, le malade est pris d'une violente hématomèse, qui se renouvelle le lendemain matin.

A l'examen, on se trouve en présence d'un individu corpulent qui frappe par la teinte brune-grisâtre de ses téguments. La pigmentation intéresse tout le revêtement cutané, surtout marquée au niveau du cou et des organes génitaux (fourreau de la verge). Les muqueuses de la bouche au niveau de la joue et du palais présentent quelques petites taches brunâtres.

L'abdomen est augmenté de volume, et la percussion y révèle la présence d'une ascite libre, d'ailleurs peu abondante. Pas de circulation collatérale.

La région gastrique n'est pas douloureuse à la palpation.

Le *foie* est un peu augmenté de volume, débordant de un à deux travers de doigt les fausses côtes ; on perçoit mal sa consistance qui semble un peu indurée ; il est sensible à la palpation.

La *rate* est aussi plus grosse que normalement, nettement perceptible, et même on peut sentir au bout des doigts son pôle inférieur dans l'hypocondre droit.

Les urines sont d'abondance normale, couleur jaune foncé. Si on ne note pas de polyurie — et le malade dit ne jamais en avoir présenté — il existe par contre un certain degré de pollakiurie et particulièrement la nuit.

L'examen chimique révèle l'absence complète d'albumine et de sucre.

Les membres inférieurs présentent un peu d'œdème mou au niveau des malléoles.

Le cœur bat normalement, sans tachycardie, ni arythmie. On perçoit seulement les battements aortiques au-dessus de la fourchette sternale.

La tension est de 10-6 1/2 au Vaquez.

Les réflexes tendineux achilléens et rotuliens sont normaux. Le réflexe pupillaire à la lumière est aboli, mais conservé à la distance.

Sur ces indices (signes d'Argyll, commémoratifs douteux, aortite), on fait une réaction de Bordet-Wassermann qui se trouve être positive.

On commence alors une série d'injections intraveineuses de cyanure de mercure.

Le 5 mai le malade tombe brusquement (pour la seconde fois depuis le début de son affection) dans un demi-coma entrecoupé de délire. Sa température monte à 38. On entreprend de nouveau un traitement insulinique (15 unités cliniques quotidiennes). Sous l'effet de cette médication le malade sort peu à peu de sa torpeur et au bout de 4 à 5 jours peut répondre aux questions qu'on lui pose.

On note à ce moment une accentuation de pigmentation sur toute l'étendue des téguments.

L'évolution se fait sans changement appréciable pendant une dizaine de jours : l'ascite ne se modifie pas, les urines restent moyennement abondantes. — La température reste aux environs de 37,2.

Le 15 mai le malade retombe de nouveau dans le coma,

cette fois-ci plus profond et dont le traitement par l'insuline, tout aussi énergiquement mené que la première fois ne parvient pas à le faire sortir.

Il meurt le 18 mai.

A l'autopsie on se trouve en présence d'une cirrhose pigmentaire typique.

A l'ouverture de l'abdomen on constate une teinte ardoisée de tout le gros intestin et de l'intestin grêle qui nagent dans un liquide d'ascite assez abondant (5 à 6 litres) jaune citrin. Cette teinte ardoisée qui se retrouve sur le péritoine pariétal s'accompagnent de taches bleues plus foncées, de la superficie d'une pièce de 5 francs qui siègent à différents points du grêle et des côlons. L'appendice notamment est complètement infiltré de pigments d'un bleu-noir assez foncé.

Le foie est peu augmenté de volume, il pèse 1510 grammes au lieu de 1450 poids moyen, mais il est dur, sa superficie est semée de petites granulations telle qu'on en voit sur un petit foie cirrhotique (à forme de Laënnec). La teinte en est brune-jaunâtre, assez notablement plus foncée que pour un foie normal. On note sur la face antéro-supérieure un triangle à base inférieure dans l'aire duquel la surface présente une teinte bleu-gisâtre.

A la coupe, le tissu est ferme, de teinte rouille avec des petits lots d'un jaune plus clair. Aspect typique du foie muscade, mais les vaisseaux ne sont pas dilatés, la coupe ne saigne pas. Le tissu hépatique est assez dense, difficile à couper mais ne criant pas sous le couteau. On note en faisant des coupe à différents niveaux quelques noyaux plus foncés de teinte ardoisées dans l'épaisseur du parenchyme.

La rate est grasse (210 gr.) intacte dans sa forme, sans trace d'infarctus. Le parenchyme en est assez diffluent mais est entouré d'une coque de périsplénite de teinte bleu-clair, d'aspect porcelainé, et assez résistante.

Le pancréas est assez sensiblement augmenté de volume, il a presque le double du poids normal (130 gr.). Il est dur scléreux, présentant au toucher des noyaux de consistance inégale. La surface est irrégulière et présente à plusieurs endroits des taches pigmentaires bleutées. Il existe en outre un gros foyer d'infiltration pigmentaire (le plus volumineux sans doute de tout l'organisme) au niveau de la région duodéno-pancréatique. Première et deuxième position du duodenum tête du pancréas, vésicule biliaire et tissu d'accolement environnant le tout sont d'un noir foncé à reflet bleuté.

Les ganglions de la chaîne mésentérique et aortique sont légèrement augmentés de volume durs à la coupe et complètement noirs.

Les surrénales paraissent normales à la coupe et pèsent chacune 7 gr. 1/2. Les reins sont normaux d'aspect, un peu gros (225 et 280 gr.) à la coupe on y distingue quelques petites taches pigmentaires en tête d'épingle.

Thorax : Les poumons sont cyanotiques, un peu gros (570 gr. à gauche, 670 gr. à droite), leur face externe présente un piqueté noir-bleuâtre qui parsème la couleur lie de vin normale. On trouve quelques taches plus étendues au niveau de la face inférieure et médiastinale. A la coupe on trouve des foyers de pigmentation bleue qui semblent truffer les poumons qui, par ailleurs, ne présentent qu'un peu de congestion œdémateuse banale.

La plèvre présente une teinte ardoisée légère et continue

comparable à celle du péritoine. On note dans le tissu aponevrotique que l'on découvre en l'arrachant de petites concrétions pigmentaires noirâtres.

Le cœur est un peu gros (320 gr.), mou, surcharge de graisse, couleur feuille morte. A la coupe des cavités et de l'aorte on note une légère nubilation brunâtre de l'endothélium. L'aorte présente quelques plaques d'athérome.

Les ganglions du hile, ganglions trachéo et pérित्रachéo-bronchiques sont enflammés, et pris dans une gaine de médiastinite, leur infiltration est intense : ils sont noir foncé à la coupe.

Examen histologique.

Foie. — Le parenchyme hépatique est complètement bouleversé par des bandes de sclérose. Celles-ci affectent dans l'ensemble le type insulaire englobant d'une part les *veines portes* et les *veines sus-hépatiques*. Elles délimitent des plages de parenchyme arrondies, irrégulières et de superficie beaucoup moins considérable que celles occupées par le tissu conjonctif.

Cette sclérose relativement jeune renferme de nombreux noyaux avec par places, une infiltration nodulaire ou diffuse constituée surtout de petites cellules rondes du type lymphocytose. On y trouve encore une quantité considérable de formations appelées classiquement pseudo-canalicules biliaires (travers de cellules hépatiques étouffées par la sclérose).

Les îlots parenchymateux présentent par endroit une dégénérescence graisseuse assez discrète et surtout la majorité des cellules présente une pigmentation plus facilement

apparente et localisée à un fort grossissement. En effet on voit les cellules hépatiques infiltrées de pigments de coloration brunâtre dans les coupes colorées à l'hématéine-éosine (coloration verdâtre tirant sur le brun foncé dans les coupes traitées par le ferrocyanure de potassium. Ce pigment se trouve tantôt sous la forme d'une poussière criblant plus ou moins le protoplasma, tantôt sous forme de granulations assez volumineuses. Ces cellules ainsi pigmentées se retrouvent dans tous les ilots parenchymateux avec une prédisposition assez nette aux environs de la sclérose. La coloration élective au bleu de Prusse prouve que ce pigment n'est pas la *mélanine* mais un pigment d'origine ferrique.

Surrénale. — Coque fibreuse assez épaissie, légèrement sclérosée dans l'ensemble avec zone hémorragique diffuse, on retrouve des cellules pigmentaires donnant la même réaction au bleu de Prusse et localisées dans la couche glomérulaire et fasciculée de la corticale. Quelques traces de pigments dans le médullaire mais nullement centrés autour des vaisseaux.

Pancréas. — Dégénérescence cadavérique assez avancée.

On note néanmoins l'existence d'une sclérose insulaire assez considérable, beaucoup moins étendue que celle du foie. Cette sclérose prédomine par endroit au niveau des vaisseaux. Le pigment ferrique est peu abondant, irrégulièrement dispersé dans les cellules et occupe surtout celles situées à la périphérie de l'organe. Il est si abondant dans certains protoplasmas qu'il les cache complètement et se présente sous la forme du globe assez volumineux, verdâtres.

Reins. — Très congestionné. Symphyse glomérulo-capsu-

laire nette. Au niveau de quelques corpuscules de Malpighi dont certains présentent l'aspect de pain à cacheter, classique.

Sclérose interstitielle diffuse. Dans l'ensemble très peu de pigment sauf au niveau de quelques tubes contournés.

Intestin. Cadavérisation assez précoce. La réaction au bleu de Prusse a montré que le pigment est très abondant dans toutes les cellules de villosités.

Ganglions. — Type de la réaction inflammatoire chronique avec larges bandes de sclérose lobulant plus ou moins l'organe et entourant les vaisseaux, particulièrement ceux du hile.

Presque toutes les cellules présentent une quantité considérable de pigments qui donnent à l'ensemble de la coupe un aspect piqueté des plus caractéristiques.

LA CIRRHOSE PIGMENTAIRE D'ORIGINE SYPHILITIQUE

Dans ces trois observations, un fait commun reste impressionnant : c'est, chez ces trois malades, l'existence d'une syphilis reconnue, dûment constatée cliniquement et sérologiquement et qui semble évoluer parallèlement avec un syndrome de cirrhose et de mélanodermie. Une série de questions se posent à l'esprit aussitôt.

La syphilis joue-t-elle un rôle étiologique particulier dans ces cas là, ou étant donné sa fréquence, n'est-elle qu'une coïncidence chez ces malades porteurs d'une affection infiniment plus rare ?

Si on admet une relation de cause à effet entre la syphilis reconnue et le syndrome de cirrhose pigmentaire, faut-il considérer cette syphilis comme un facteur étiologique banal, cause infectieuse qui, dans la série des étiologies vient après certaines causes toxiques, et agissant par un mécanisme analogue, ou bien faut-il admettre que la syphilis donne à l'affection une physionomie si caractérisée, qu'il soit permis de décrire une cirrhose pigmentaire syphilitique ; en d'autres termes, existe-t-il une affection dont l'étiologie, la pathogénie, la physio-

nomie clinique, l'évolution soit à ce point originales qu'on puisse la cataloguer à part au même titre que la cirrhose pigmentaire paludéenne.

Enfin quelles conclusions pratiques, seul point vraiment particulièrement intéressant, ces cas encore peu connus, permettent-ils de tirer pour le praticien appelé à rencontrer parmi ses malades cette affection au pronostic réputé si sombre : le diabète bronzé ; devra-t-il se contenter d'un traitement palliatif ou pourra-t-il espérer désormais dans certains cas amener une amélioration telle que le mot de guérison puisse être employé sans exagération.

Mais avant d'envisager ces différentes questions, un premier point reste à préciser : avons-nous bien à faire dans ces trois observations, à des cirrhoses pigmentaires telles qu'elles sont décrites par les auteurs, telles que nous avons donné une description rapide mais essentielle fondée sur les travaux de ces quarante dernières années, ou bien ne sommes-nous en présence que de syndromes vagues, polymorphes, dont l'origine et la nature sont mal définis et dont l'intérêt serait par là même fort diminué. Avant d'entreprendre l'étude même sommaire du rôle de la syphilis dans la cirrhose pigmentaire, il nous faut faire la critique de nos observations et essayer de montrer que nous sommes bien en présence de cirrhose pigmentaire vraie.

Observation I. — Le début clinique du syndrome est marqué par l'apparition progressive d'une mélanodermie généralisée ; le premier examen fait

quatre mois après ce début révèle un gros foie et une glycosurie légère.

Quelques mois plus tard, l'évolution qui a semblé stationnaire semble s'accélérer brusquement ; des signes généraux interviennent, asthénie, douleurs lombaires, amaigrissement tandis que la pigmentation s'intensifie nettement : on est alors en présence d'un foie énorme sans ascite, sans splénomégalie avec légère augmentation de la circulation collatérale. Au même moment apparaissent des signes fonctionnels caractéristiques de la série diabétique : polyphagie, polydypsie, polyurie, mais la glycosurie reste faible, la résistance globulaire est sensiblement normale, mais il y a légère hypoglobulie.

Devant un syndrome de mélanodermie, asthénie, douleurs lombaires, crises diarrhéiques, une idée vient aussitôt à l'esprit, c'est celle du malade d'Addison, pour le moins d'insuffisance surrénale, mais l'existence d'une tension artérielle qui n'est jamais descendue au-dessous de 11 pour le chiffre de la maxima, permet nous semble-t-il de la rejeter.

Plus intéressante à discuter serait l'hypothèse d'une dissociation du syndrome à l'appui de laquelle viendrait ce fait que la régression des signes fonctionnels s'est accompagnée d'une persistance de l'hépatomégalie et de l'hypoglobulie. Cette dissociation dans l'évolution des faits permet-elle une dissociation du syndrome ? Il faudrait admettre que nous nous trouvons en présence d'une cirrhose hypertro-

phique banale d'origine inconnue avec signes de la série diabétique et que seule la mélanodermie pourrait être imputée à la syphilis.

Nous savons que M. M. Pinard a rapporté récemment un cas particulièrement intéressant d'une femme de 38 ans porteuse d'une pigmentation généralisée sans atteinte hépatique, ni pancréatique, sans troubles très marqués de la formule globulaire et chez qui les antécédents et un signe clinique (leucoplasie) permettaient de suspecter la syphilis et qui a été fortement améliorée, au point de vue de la pigmentation par un traitement énergique.

S'agissait-il de quelque chose d'analogue dans cette observation ? nous ne le pensons pas. L'absence de vérification anatomique qui en nous montrant un foie infiltré de pigment serait seule capable de lever tous les doutes, rend l'affirmation plus délicate. Mais toute question de pathogénie mise à part, la silhouette clinique de l'affection décrite répond trop bien, nous semble-t-il à toutes les notions classiques ou récentes que nous avons passé en revue : pigmentation dont tous les caractères : diffusion, coloration rappellent la pigmentation du diabète bronzé, première en date des signes cliniques mais non pas première des manifestations anatomiques : chez le malade l'hépatomégalie est fort probablement déjà ancienne ; l'évolution marquée par une augmentation du volume du foie, l'apparition de signes fonctionnels et généraux (asthénie, amaigrissement), la date relativement tardive de

l'apparition des signes de la série diabétique, la glycosurie légère, mais prévue, l'intermittence de ces troubles, tout rappelle ici d'une manière évidente une cirrhose pigmentaire telle qu'elle se trouve décrite dans un traité classique.

Il en va tout de même pour l'observation II. Ici encore la sanction de l'examen microscopique nous manque pour affirmer la preuve d'une cirrhose pigmentaire mais comment ne pas reconnaître ce syndrome dans l'évolution suivante :

Ici encore la pigmentation est le premier signe clinique apparu, et précède de trois ans au moins l'apparition des premiers signes hépatiques : douleurs dans l'hypocondre, diarrhée. Ce n'est que six ans après le début qu'apparaissent les premiers signes de diabète presque au complet.

De plus à l'examen la pigmentation diffuse avec maximum aux parties découvertes, l'énorme augmentation de volume du foie, la splénomégalie légère, la diminution relative de la résistance globulaire et surtout l'évolution parallèle de tous les symptômes : pigmentation, hépatomégalie, diabète, vers la guérison permettent ici aussi d'affirmer avec toute la rigueur désirable, le syndrome de cirrhose pigmentaire.

Quant à l'observation III, si malheureusement comme nous le verrons elle présente un moindre intérêt pratique, elle permet d'affirmer au moins l'existence d'une cirrhose pigmentaire sur l'examen macroscopique et microscopique des pièces : cirrhose

hépatique intense avec dégénérescence graisseuse et rétentive de pigment ferrnique, sclérose moins marquée mais très nette du pancréas et rétention pigmentaire dans les principaux organes avec une intensité variable dans les intestins, les reins, les surrénales, le système lymphoganglionnaire.

S'il semble bien que nous soyons en présence dans ces observations de cas authentiques de cirrhose pigmentaire sans qu'il soit possible d'admettre la rencontre fortuite de syndromes plus ou moins définis tels que : sclérose hépatique, pigmentation cutanée, diabète grave dont l'un ou l'autre seulement pourrait être sous la dépendance d'une infection tréponémique, pouvons-nous affirmer le caractère proprement syphilitique de cette affection ainsi constituée et reconnue comme cirrhose pigmentaire ?

Dans notre première observation le doute ne paraît guère possible.

Le début simultané d'accidents nerveux (algie sciatique) reconnues plus tard comme syphilitiques, et de symptômes tels que la glycosurie et la mélanodermie, la présence d'une séro-réaction fortement positive inclinerait déjà fortement à rattacher à une syphilis déjà ancienne ces deux ordres d'accidents. Mais nous ne nous attacherons qu'à un seul argument qui nous semble à lui seul permettre d'affirmer le rapport entre la syphilis et la cirrhose pigmentaire : c'est l'épreuve du traitement.

Le début a lieu le 16 janvier 1923 et dès le dia-

gnostic posé, le malade reçoit un traitement d'attaque vigoureux qui se poursuit pendant trois mois ainsi, 5 gr. 85 de novar, 12 ampoules d'hydroxyde de Bismuth puis jusqu'en novembre 12 injections de cyanure et 12 gr. 90 de novar de nouveau en 2 séries.

Le résultat de ce traitement se manifeste ainsi : négativation des réactions sérologiques, amélioration des troubles douloureux, *disparition presque complète de la mélanodermie*. Le traitement est continué avec du novar et du bismuth jusqu'en mai 1924.

Puis survient une interruption de traitement de trois mois à laquelle correspond une recrudescence de tous les symptômes précédents : troubles fonctionnels et généraux, hépatomégalie, mélanodermie auxquels s'ajoutent les signes classiques de la série diabétique.

Le traitement est repris (néosalvarsan. Iodo-bismuthate de quinine) sous son influence on voit la *mélanodermie* régresser progressivement tandis que le poids augmente de 3 kilos.

Ces améliorations de la mélanodermie et de l'asthénie persistent jusqu'en mars 1925 consolidée semble-t-il par 2 cures de cyanure et d'iodo-bismuthate.

Après une nouvelle interruption de six mois l'amélioration persiste décelée par un nouvel examen qui ne révèle plus trace de mélanodermie ni de glycosurie.

Disparition totale de la mélanodermie et de la glycosurie, reprise d'un état général normal : tel est le bilan d'un traitement antisyphilitique chez un malade porteur d'une cirrhose pigmentaire.

La deuxième observation est plus convaincante encore.

La syphilis ici est connue depuis son accident primaire (chancre anal, suivie d'une éclosion d'accidents secondaires, puis quelques années après un accident tertiaire : gomme du larynx.

Le Bordet-Wassermann est positif.

En six ans se constitue peu à peu un syndrome complet de cirrhose pigmentaire : amaigrissement et asthénie suivis de pigmentation d'abord partielle puis douleur au niveau du foie et enfin installation d'un diabète avec glycosurie.

Dès l'affection reconnue et malgré l'état général de la malade voisin de la cachexie, on commence une série de cyanure intraveineux puis une série de novar.

L'amélioration est assez peu rapide : les symptômes diabétiques : glycosurie, diurèse exagérée ne se modifient pas, ni l'état général ; il faut atteindre les doses de 0,75 de novar pour voir se déclancher un mieux qui se manifeste avec netteté surtout en ce qui concerne les forces et l'état général, mieux trompeur qui pousse la malade à interrompre le traitement. A cette interruption correspond aussitôt une reprise aggravée de tous les signes : œdème des membres inférieurs, diarrhée, pigmentation plus

accusée ; seuls les signes de diabète restent non modifiés.

Le traitement repris, une nouvelle amélioration se dessine, malheureusement interrompue par un épisode pulmonaire aigu. Un mois après la glycosurie, les œdèmes, l'ascite, la polyurie et la polydypsie ont disparu ou ont fortement diminué.

Puis après une reprise légère de la glycosurie qui cède au novar et à l'endopancrine, on voit pâlir la pigmentation, mais ce n'est que l'année suivante qu'on voit regresser le volume du foie.

Parallélisme impressionnant entre l'évolution des signes de la série diabétique ainsi que l'état général et les séries de traitement antisyphilitique, regression plus lente de la pigmentation et enfin de l'hépatomégalie tels sont les arguments intéressants en faveur de l'étiologie syphilitique de ce cas de cirrhose pigmentaire.

Dans l'observation III, beaucoup moins intéressante à bien des points de vue, il s'agit d'un malade porteur d'un signe d'Argyll, d'une aortite et chez qui la réaction de Bordet-Wassermann se trouve être positive ; mais chez celui-ci le traitement a été entrepris à un moment trop tardif de l'évolution pour qu'il ait pu constituer une épreuve étiologique. Dans ce cas, il semble bien que si l'existence d'une syphilis ne fasse aucun doute elle n'a joué son rôle que de moitié avec l'intoxication alcoolique, ce qui suffirait à expliquer l'échec de la médication antitréponémique.

Peut-on dire qu'il existe une cirrhose pigmentaire syphilitique ? Si par là on entend un syndrome bien défini, ayant une physionomie clinique et anatomique particulière, facilement reconnaissable par un certain nombre de caractéristiques qui le différencie des cirrhoses pigmentaires banales de cause diverse, toxique par exemple, nous ne le croyons pas.

L'étude de nos trois observations nous montre en effet que la description clinique de cette affection chez ces 3 malades répond en tous points à celle que nous avons, ou donnée par tous les auteurs qui ont étudié ce syndrome.

Si l'on ne tient compte que des symptômes du diabète bronzé, ceux-ci existent au complet dans tous les cas mais sans caractéristique particulière qui puisse faire soupçonner *a priori* leur origine syphilitique.

L'évolution du début qui commence par la mélanodermie et les signes généraux d'asthénie et d'amaigrissement, les caractères même de la mélanodermie diffuse avec teinte plus foncée au niveau des parties découvertes et des régions normalement pigmentées, l'absence de pigmentation au niveau des muqueuses (sauf quelques taches chez le malade de l'obs. III), la présence d'une cirrhose hépatique à forme hypertrophique, plus fréquente on le sait que la forme atrophique dans la cirrhose pigmentaire, l'absence de splénomégalie, les taux relativement faibles de la glycosurie sont autant de

caractères qui ne différencient en rien cliniquement une cirrhose pigmentaire d'origine syphilitique d'une cirrhose pigmentaire banale.

L'hématologie elle-même n'apporte que peu de précision : la résistance globulaire paraît normale dans les deux premières observations tandis que le nombre des globules rouges est sensiblement diminué comme il est classique de le décrire.

L'absence de toute caractéristique clinique en faveur de la spécificité d'un cas de cirrhose pigmentaire n'en rend que plus intéressante la notion du rôle étiologique possible de la syphilis.

L'étiologie syphilitique de la cirrhose pigmentaire est-elle fréquente ? Il est difficile de donner de précisions, étant donné le peu de recherches faites en ce sens ; cependant lorsqu'on examine un certain nombre d'observations recueillies au cours de travaux portant sur la cirrhose pigmentaire, on est frappé du nombre de celles où des stigmates de spécificité, où une séro-réaction nettement positive sont mentionnées sans que les auteurs aient attaché aucune importance à ce fait au point de vue étiologique. D'autre part il est au moins intéressant de noter que en l'espace de quelques années, dans le service du Docteur Pisseau à l'Hôpital Tenon les deux cas de cirrhose pigmentaire traités aient été tous deux nettement d'origine spécifique.

Quoiqu'il en soit la notion que la cirrhose pigmentaire peut parfois, même si cela est relativement rare être d'origine syphilitique, ouvre des horizons nou-

veaux au point de vue pronostique et thérapeutique de cette affection.

Jusqu'ici on sait combien était sombre l'avenir d'un malade à qui une telle affection était reconnue, à plus ou moins longue échéance, des années bien souvent, l'évolution se faisait vers un diabète grave ou des signes de cachexie intense aboutissant plus ou moins vite à la mort. L'insuline elle-même si elle agissait parfois momentanément sur la série diabétique, pouvant par exemple retarder l'échéance fatale d'un malade déjà dans le coma diabétique, restait impuissante devant les lésions de cirrhose hépatique, et l'infiltration des organes glandulaires tels que les surrénales.

La possibilité d'un traitement auquel les symptômes obéissent avec une rapidité parfois remarquable permet un espoir là où il n'en restait pas et fait un devoir au clinicien, de soupçonner et de rechercher la syphilis dans tous les cas où il se trouve en présence d'une cirrhose pigmentaire même si cette spécificité ne paraît pas clairement à la simple clinique. Aucun caractère de l'affection ne permettant de reconnaître en elle son étiologie syphilitique, ni d'éliminer à *priori* celle-ci, tous les moyens d'investigation clinique interrogatoire, recherche des antécédents, et recherche de laboratoire, séro-réaction répétées, après réactivation s'il le faut, devront être mis en œuvre avec l'espoir de déceler une syphilis ancienne, origine de l'affection et par conséquent permettant d'instituer un traitement énergique.

Celui-ci d'ailleurs devra être mis en œuvre même dans le cas douteux où il constituera alors un véritable traitement d'épreuve.

Quelles sont les conditions du traitement anti-syphilitique de la cirrhose pigmentaire d'origine spécifique : il n'en est pas de particulières. La plus importante : la précocité est ici particulièrement difficile à remplir, puisque, comme nous l'avons vu, un tableau clinique complet permettant un diagnostic ferme traduit une évolution anatomique déjà longue.

Malgré tout il nous semble légitime de dire que si *tardif* que paraisse être un traitement spécifique, il mérite d'être entrepris. Dans notre observation II le traitement a été institué excessivement tard, alors que la malade était déjà dans un état presque cachectique..., et pourtant les effets ont été non seulement rapides mais se sont maintenus presque intégralement malgré une interruption d'un an ; la mort ayant été due à une tuberculose intercurrente dont les deux poussées pulmonaires antérieures auraient été sans doute les accidents précurseurs.

Le traitement entrepris avec les armes habituelles : mercure et arsenic pour le traitement d'attaque, bismuth plus tard, on verra les symptômes regressed avec une rapidité inégale.

Il semble bien que les plus obéissants des signes soient, d'une part, la mélanodermie et l'asthénie, d'autre part, les signes de diabète.

On verra la peau pâlir, les forces revenir avec

une rapidité assez grande et parfois même dangereuses puisqu'elles incitent le malade à se croire suffisamment amélioré pour interrompre le traitement; la glycosurie et les signes fonctionnels, polyurie, polyphagie, etc., s'atténuer assez rapidement surtout si au traitement purement étiologique est adjoint un traitement opothérapique dirigé spécialement contre les lésions du pancréas (extraits pancréatiques, insulérie) comme il a été fait pour la malade de l'observation II.

Tandis que les manifestations anatomiques telles que l'hépatomégalie resteront beaucoup plus lents à se modifier.

Dans notre première observation il est à noter également que l'hypoglobulie ne s'est pas améliorée au bout de plusieurs mois de traitement. Il serait intéressant de savoir ce que ce symptôme important a pu devenir par la suite.

Quoi qu'il en soit il est certain que si, comme toujours, de tels malades continuent à nécessiter une surveillance active, des séro-réactions fréquentes, des visites et des examens répétés prêts à dépister la moindre rechute, néanmoins ils sont remarquablement vite rendus à une vie normale et active.

Certes de plus sérieuses et de plus longues études seraient nécessaires pour chercher à déterminer l'importance, la fréquence du rôle étiologique de la syphilis au cours de la cirrhose pigmentaire, la nature et la modalité de cette étiologie, son mécanisme pathogénique, néanmoins il nous a paru

intéressant de publier ces quelques faits précis d'où il semble bien ressortir qu'un espoir est désormais permis aux médecins ayant à soigner cette redoutable affection.

CONCLUSIONS

1° Il semble que dans certains cas, plus nombreux qu'on ne pourrait le croire peut-être, la syphilis joue un rôle étiologique capital dans la cirrhose pigmentaire du diabète bronzé.

2° La cirrhose pigmentaire d'origine syphilitique ne présente aucun caractère nettement original et particulier au point de vue clinique. De ce seul fait découle la nécessité de toujours soupçonner l'origine syphilitique d'une cirrhose pigmentaire.

3° Il est légitime de poser le diagnostic de cirrhose pigmentaire en présence d'une mélanodermie avec modification du foie à type de cirrhose, le plus souvent hépatomégalique et signes de diabète.

4° Malgré le moment relativement tardif dans l'évolution des lésions qu'implique la réunion de ces trois signes, un traitement doit être institué qui modifie profondément.

5° Le pronostic des cirrhoses pigmentaires. Fatal le plus souvent pour une cirrhose pigmentaire banale, il permet l'espoir d'une amélioration longue et durable en cas de cirrhose pigmentaire d'origine syphilitique.

6° Cet ensemble de faits mérite d'attirer l'attention du clinicien et devrait l'engager à rechercher et à soupçonner dans tous les cas l'origine syphilitique du diabète bronzé, seule chance de salut pour le malade.

Vu : le Président de la thèse
CH. ACHARD.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie de Paris.
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Achard*. — Cirrhose pigmentaire (*Journal des Praticiens*, 1922).
- Achard et Leblanc*. — Cirrhose bronzée (*Soc. méd. Hôp. Paris* 23 décembre 1921).
- Bouchut et Volmat*. — Le diabète avec cirrhose (*Revue de Médecine*, 1913).
- Brault*. — Pigment pathologique. *Soc. anatomique*, 31 mars 1895.
- Brault et Gaillard*. — Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré.
- Brulé*. — Les ictères hémolytiques acquis (*Arch. générales de Médecine*, janvier 1888. Thèse Paris, 1909).
- Castaigne*. — Ictère hémolytique avec sidérose pigmentaire du foie (*Soc. méd. Hôp. Paris*, 1907).
- Castaigne et Auray*. — Manuel des maladies du foie et des voies biliaires, in Debove, Achard et Castaigne, Manon, 1910.
- Caussade et Milliet*. — Des sidéroses viscérales et plus spécialement des cirrhoses pigmentaires (*Bulletin médical*, 1911).
- Chabrol*. — Diabète bronzé et hémochromatose (*Revue générale*, in *Paris médical*, 1923).
- Chabrol et Hébert*. — L'insuline dans les cirrhoses du diabète (*Paris médical*, mars 1923).
- Dutournier*. — Diabète bronzé. Thèse Paris, 1895.
- Duvernay*. — De l'hémositérose viscérale et des cirrhoses dites pigmentaires. Thèse Lyon, 1905.
- Considérations pathologiques ou la pathogénie des cirrhoses pigmentaires (*Presse médicale*, 1912).

Fiessinger. — Processus de cirrhose hépatique. Thèse Paris, 1908.

— Cirrhoses pigmentaires, in traité Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix, 1922.

Fiessinger et Laurent. — Annales de médecine, 1914-1915, n° 2.

Gilbert-Castaigne-Lereboullet. — Diabète par hyperhépatie dans les cirrhoses pigmentaires (Soc. Biol., 1900).

Gilbert et Grenet. — Cirrhose hypertrophique pigmentaire (Soc. Biol., 1896).

Gilbert et Lereboullet. — Les mélanodermies d'origine biliaire (Soc. méd. Hôp. Paris, 1902).

Gouget. — La cirrhose bronzée (Gaz. Hôp., 1910).

Gonzalès Hernandez. — Cachexie pigmentaire dans le diabète Thèse Montpellier, 1890.

Hanot et Chauffaid. — Diabète bronzé (Revue de Médecine, 1882).

Jeanselme. — Hématologie et pathogénie du diabète bronzé (Soc. méd. Hôp. Paris, 1897).

Labbé (M.) et Bith. — Le diabète bronzé (Arch. des maladies de la nutrition et de l'appareil digestif, 1912).

Labbé (H.) et Stévenin. — Cirrhose hépato-pancréatique avec diabète bronzé (Soc. méd. Hôp. Paris, 1924).

Lereboullet et Moryon. — Le diabète secondaire dans la cirrhose pigmentaire (Soc. méd. Hôp. Paris, 1921).

Letulle. — Deux cas de cirrhose pigmentaire (Soc. méd. Hôp. Paris, 1885).

— Cirrhose hypertrophique alcoolique pigmentaire (Soc. Anat., 1896).

— Trois cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire non diabétique (Soc. méd. Hôp. Paris, 1897).

Maigain. — Contribution à l'étude du pigment dans le diabète bronzé et pathogénie de cette affection (Rev de Méd., 1905).

- Massary (E.-R.) et Pottier.* — Un cas de diabète bronzé (Soc. Anat., 1895).
- Massary (J. R.).* — Cirrhose pigmentaire (Revue gén. Gaz. Hôp. 1923).
- Michel (Ludovic).* — Les mélanodermies biliaires. Thèse Paris, 1902.
- Mossé et Daunic.* — Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire et du diabète bronzé (Gaz. hebd. de Méd. et de Chirurgie, 1855).
- Ollivier (Jean).* — La cirrhose pigmentaire. Thèse Paris, 1925.
- Ramon (Louis).* — Les cirrhoses pigmentaires (Jour. de Méd. et de Chir. pratiques, 1922).
- Rendu et de Massary.* — Cirrhose et diabète bronzé (Soc. méd. Hôp. Paris, 1897).
- Roques Chalier et Nové Josserand.* — Etude critique de la conception des cirrhoses pigmentaires. Origine hémolytique de la sidérose (Rev de Méd., 1913).
- Rouillard.* — Cirrhose pigmentaire et hémochromatose (La Presse médicale, 1922).
- Sézary et Levesque.* — Maladie bronzée non addisonienne (Soc. méd. Hôp. Paris, 1922).
- Troisier.* — Sur un cas de diabète bronzé (Soc. Anat., 1871).
- Widal.* — Leçon chirurgie : Les mélanodermies par hémolyse (Annales de la jeunesse médicale, 1^{er} août 1921).
- Les mélanodermies (Annales de la jeunesse médicale, 1^{er} septembre 1921).

